

УДК 616.24-002-022.36-085:615.33

Абатуров А.Е.

Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина

Abaturov A.

Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

Новые препараты цефалоспоринов, рекомендуемые для лечения нозокомиальных пневмоний

New Preparations of Cephalosporins Recommended for Treatment of Nosocomial Pneumonia

Резюме

В обзоре научной литературы показано, что выбор антибактериального препарата при лечении пациентов с нозокомиальной пневмонией зависит от диагностического этапа, этиологии заболевания и возраста пациентов. Представлена характеристика новых цефалоспоринов, которые обладают эффективным антибактериальным действием против антибиотико-резистентных штаммов бактериальных возбудителей. Обосновано, что при лечении нозокомиальной пневмонии в качестве препарата первого выбора из цефалоспориновых антибиотиков можно рекомендовать назначение цефтобипрола медокарила. При лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA или резистентными к действию пенициллина бактериями *Streptococcus pneumoniae*, предпочтение отдается назначению цефтаролина фосамила, а при пневмонии, вызванной MDR-грамотрицательными бактериями, у детей рекомендуется назначение комбинации препаратов цефалоспоринов и ингибиторов β -лактамаз (цефтазида/авибактама и цефтолозана/тазобактама), а у взрослых индивидуумов – цефалоспорина сидерофора (цефидерокола).

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, цефалоспорины.

Abstract

The review of the scientific literature shows that the choice of antibacterial drug in treatment of patients with nosocomial pneumonia depends on the diagnostic stage, etiology of the disease, and age of patients. The characteristic of new cephalosporins that have an effective antibacterial action against antibiotic-resistant strains of bacterial pathogens, is presented. It was revealed that in treatment of nosocomial pneumonia, the prescription of ceftobiprol medocaril can be recommended as the drug of the first choice from cephalosporin antibiotics. In treatment of nosocomial pneumonia caused by MRSA or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, the preference is given to administration of ceftaroline fosamil; for pneumonia caused by MDR with gram-negative bacteria, it is recommended to administer in children the drugs with combinations of cephalosporins and β -lactamase inhibitors (ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam), in adults – siderophore cephalosporin (cefiderocol).

Keywords: nosocomial pneumonia, cephalosporins.

В этиологической структуре нозокомиальных пневмоний у детей и взрослых все большую долю занимают мультирезистентные (multidrug resistant – MDR) респираторно-тропные патогены. Распространенность патогенных MDR-бактерий в течение последнего десятилетия экспоненциально увеличивается, и их причинно-значимость ассоциирована с высоким риском осложненного течения и летального исхода острых респираторных заболеваний [68].

Наиболее часто встречаемыми MDR-возбудителями нозокомиальной пневмонии являются: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter species*. Самыми частыми из грамположительных возбудителей нозокомиальных пневмоний являются метициллин-резистентные бактерии *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA), а из грамотрицательных патогенов – MDR-бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae* [1]. В настоящее время исследуется возможность и эффективность различных антибактериальных средств и их сочетаний с известными и новыми ингибиторами β-лактамаз: аминогликозидов (арбекацина сульфата, плазомицина), карбапенемов (биапинема), липогликопептидов (телаванцина), макролидов (солитромицина), оксазолидинонов (тедизолида, радезолида), плевомутилинов (лефамутилина), тертацклинов (омадациклина, эравациклина), хинолонов (аварофлоксацина, делафлоксацина, ласкуфлоксацина, немоноксацина, забофлоксацина) – при проведении этиологической терапии нозокомиальных пневмоний [1, 6]. Особое место в этом бактерицидном ряду занимают новые антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда: цефтобипрол медокарил, цефтаролин фосамил, цефалоспорины сидерофоры (цефидерокол, LCB10-0200), сочетания цефалоспоринов и ингибиторов β-лактамаз (цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам) [11, 37].

Цефтобипрол

Цефтобипрол медокарил (Ceftobiprole medocaril, BAL5788, BAL9141, RO63-9141, RO5788) является представителем пятого поколения цефалоспориновых антибиотиков. В основе действия цефтобипрола медокарила, как и других цефалоспориновых антибиотиков, лежит способность его молекулы связываться с пенициллин-связывающими протеинами бактерий (penicillin-binding proteins – PBP), что приводит к ингибированию транспептидации и нарушению формирования стенки бактерии и ее гибели. Молекула цефтобипрола медокарила связывается с PBP, включая как протеин PBP_{2a}, который опосредует устойчивость бактерий *Staphylococcus aureus* и метициллин-резистентных коагулазонегативных стафилококков к действию β-лактамных антибиотиков, так и протеин PBP_{2x}, способствующий формированию резистентности к действию пенициллина у бактерий *Streptococcus pneumoniae*, и с PBP₃, участвующим в развитии антибиотикорезистентности бактерий *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Именно сродство к протеину PBP_{2a} объясняет эффективность цефтобипрола медокарила против MRSA в отличие от других цефалоспоринов.

Цефтобипрол медокарил относительно стабилен к действию β -лактамаз класса C – AmpC [19, 25].

После внутривенного введения большая часть цефтобипрола медокарила в кровеносном русле находится в свободном состоянии и только 16% связывается с белками плазмы и быстро распределяется в тканях организма. Самые высокие уровни концентрации цефтобипрола медокарила накапливаются в ткани почек, зубной пульпе, печени, коже и легких. Период полувыведения цефтобипрола составляет около 3 часов. Более 70% введенной дозы цефтобипрола выводится с мочой в неизмененном виде [31, 35]. Цефтобипрол медокарил в жидкости бронхоальвеолярного лаважа достигает концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для клинических изолятов грамотрицательных и грамположительных бактерий [19]. Цефтобипрол медокарил обладает широким спектром действия, особенно против бактерий MRSA, чувствительных к ампициллину энтерококков (*Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*), резистентных к пенициллину пневмококков и энтеробактерий, не продуцирующих β -лактамазу расширенного спектра [51]. Для большинства грамположительных бета-лактамазонегативных штаммов (кроме некоторых *Clostridium difficile* и *Peptostreptococcus anaerobius*) МПК цефтобипрола медокарила составляет от 0,016 до 4 мкг/мл [19].

Чувствительность к цефтобипролу медокарилу составляет: 100% у бактерий *Haemophilus influenzae*; 99,8% у бактерий *Streptococcus pneumoniae* и 99,6% у бактерий *Moraxella catarrhalis*; 88,1% у изолятов *Escherichia coli*; 83,4% у изолятов *Klebsiella pneumoniae* и 86,7% у бактерий видов *Enterobacter* spp. Все изоляты бактерий *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-чувствительные (*methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* – MSSA) и MRSA, восприимчивы к действию цефтобипрола медокарила. Цефтобипрол медокарил активен против бактерий *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу и *Moraxella catarrhalis* [49]. Эффективность цефтобипрола медокарила против бактерий *Pseudomonas aeruginosa* при значениях МИК < 4 мкг/мл составляет 64,6% и соответствует таковой у цефтазида. По бактерицидной активности к бактериям *Pseudomonas aeruginosa* цефтобипрол медокарил уступает комбинированному препарату цефтолозану/тазобактаму [16]. Однако цефтобипрол обладает очень ограниченной бактерицидной активностью по отношению к бактериям *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia* [19].

Взрослым и детям старше 12 лет цефтобипрол медокарил вводят внутривенно по 500 мг с интервалом 8 часов. Каждую инфузию цефтобипрола медокарила рекомендуют проводить на протяжении не менее 2 часов [60].

Продemonстрировано, что монотерапия цефтобипролом медокарилом столь же эффективна, как и лечение цефтазидимом в сочетании с линезолидом у пациентов с нозокомиальной пневмонией [32]. Согласно результатам клинических испытаний (ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT00210964, ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT0022900), цефтобипрол медокарил является эффективным и хорошо переносимым антибиотиком для эмпирического лечения пациентов с нозокомиальной

пневмонией, но не пневмонией, ассоциированной с искусственной вентилиацией легких [4].

Цефтаролин

Цефтаролин фосамил (Ceftaroline fosamil) представляет собой цефалоспорин пятого поколения, который обладает широким спектром действия как *in vitro*, так и *in vivo* против грамположительных и грамотрицательных бактерий [53]. Цефтаролин фосамил является пролекарством, которое быстро метаболизируется фосфатазой до биоактивного цефтаролина, а последний гидролизуется до неактивного метаболита цефтаролина М-1 [7, 27].

Цефтаролин связывается с протеинами PBP₁₋₄-бактерий. Данный цефалоспорин обладает высоким аффинитетом к PBP_{2a}, который ассоциирован с резистентностью к метициллину у бактерий *Staphylococcus aureus* [24]. Цефтаролин также обладает активностью в отношении устойчивых к пенициллину бактерий *Streptococcus pneumoniae* благодаря связывающей близости с PBP_{2x} [67].

В кровеносном русле только около 20% цефтаролина находится в связанном состоянии. Цефтаролин и его метаболиты выводятся главным образом почками, что требует коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции почек (с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин.) [65].

Цефтаролин фосамил – первый цефалоспорин, обладающий активностью против MRSA, одобренный для применения у детей [41]. Спектр антибактериальной активности цефтаролина в целом аналогичен таковому цефтриаксона. Цефтаролин обладает высокой бактерицидной активностью против бактерий MSSA и MRSA и в 4 раза более активен, чем цефтриаксон [15]. Согласно данным Richard A. Alm и соавт. [3], только 4 из 8037 исследованных европейских изолятов MRSA обладали резистентностью к действию цефтаролина (МПК_{50/90} > 2 мг/л). Первый устойчивый к действию цефтаролина изолят *Staphylococcus aureus* был зарегистрирован в 2014 году в США. В основе резистентности бактерий к цефтаролину лежали мутации гена Pbp_{2a} *Staphylococcus aureus* [33]. К действию цефтаролина чувствительны 99,9% бактерий *Streptococcus pneumoniae* (МПК_{50/90} = 0,008/0,12 мг/л); 99,8% изолятов *Haemophilus influenzae* (МПК_{50/90} = 0,008/0,03 мг/л); *Moraxella catarrhalis* (МПК_{50/90} = 0,06/0,25 мг/л) [46]. На протяжении последних лет цефтаролин без существенных изменений сохраняет выраженную бактерицидную активность против бактерий *Streptococcus pneumoniae* (>99,9%) [42].

Цефтаролин фосамил назначается внутривенно детям от 2 месяцев до 2 лет в дозе 8 мг/кг каждые 8 часов; детям старше двухлетнего возраста по 12 мг/кг каждые 8 часов. Детям с массой тела более 33 кг – по 600 мг можно назначать каждые 12 часов, а взрослым – каждые 8 часов (табл. 1). Продолжительность введения препарата составляет более 60 минут [52].

Таблица 1
Дозирование цефтаролина фосамила у детей [65]

Возраст	Дозы
От 2 месяцев до 2 лет	По 24 мг/кг/сутки
От 2 до 18 лет	По 36 мг/кг/сутки. Максимальная суточная доза – 1200 мг

Giovanni Sotgiu и соавт. [53] на основании мета-анализа показали, что цефтаролин фосамил обладает высокой эффективностью, безопасностью при лечении пневмоний и характеризуется хорошей переносимостью пациентами. Цефтаролин является эффективным антибактериальным средством, предназначенным для лечения инфекционных заболеваний, вызванных бактериями MRSA и резистентных к действию пенициллина *Streptococcus pneumoniae*, в том числе и у детей [10, 14, 62].

Сочетания цефалоспоринов и ингибиторов β -лактамаз

Для лечения нозокомиальных пневмоний, вызванных антибиотикорезистентными патогенами, одобрено применение у детей таких препаратов, содержащих сочетание цефалоспорины и ингибитора β -лактамаз, как цефтазидим/авибактам и цефтолозан/тазобактам [44].

Цефтазидим/авибактам

Новый препарат цефтазидим/авибактам содержит оксиминоцефалоспорин третьего поколения расширенного спектра, обладающий бактерицидной активностью против широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, и авибактам, недавно разработанный ингибитор β -лактамаз, который инактивирует многочисленные бактериальные β -лактамазы, включая β -лактамазы Ambler класса A (ESBL и KPC), класса C (AmpC) и сериновые β -лактамазы класса D (оксациллиназы) [18, 29, 38, 57].

Сочетание цефтазидим/авибактам проявляет высокую бактерицидную активность против β -лактамазопродуцирующих цефалоспорин-резистентных изолятов грамотрицательных бактерий (табл. 2) [5, 54].

Таблица 2
Антибактериальная активность цефтазидима/авибактама по отношению к грамотрицательным бактериям [66]

Микроорганизмы и лактамазы	Цефтазидим МПК, мг/л	Цефтазидим/авибактам МПК, мг/л	Изменение МПК
β-лактамазы Ambler класса C			
<i>Escherichia coli</i>			
AmpC overproducer ^a	128	1	128
CMY-24	64	0,5	128
ACT-1	16	0,12	128
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
CMY-8	64	2	32
MOX-1	64	1	64
<i>Enterobacter cloacae</i>			
High-level AmpC ^b	256	1	256
AmpC mutant	>512	64	>8
<i>Citrobacter freundii</i>			
AmpC overproducer ^a	64	<0,12	>512
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
AmpC derepressed	64	4	16

Продолжение табл. 2

Лактамазы Ambler класса A			
Escherichia coli			
CTX-M-27	8	0,25	32
CTX-M-55	128	0,5	256
CTX-M-65	128	2	64
SHV-2	>128	1	>128
SHV-7	>128	0,12	>1024
SHV-52	128	2	64
TEM-9	>128	0,5	>256
TEM-28	128	0,25	512
TEM-71	32	≤0,06	512
KPC-3	64	0,25	256
KPC-2, TEM-1	64	0,25	256
Klebsiella pneumoniae			
SHV-3	>128	2	>64
SHV-4	>128	1	>128
SHV-18	>128	0,5	>256
TEM-3	128	1	128
TEM-10, TEM-12	>128	1	>128
TEM-26, SHV-1	128	1	128
KPC-2	1024	1	1024
KPC-3	512	0,5	1024
KPC-2, CMY-2, SHV-11, CTX-M-14	>128	1	>128
KPC-2, SHV-12, TEM-тип	>128	1	>128
KPC-3, SHV-11, TEM-1	>128	1	>128
Klebsiella oxytoca			
KPC-2, TEM-тип	>128	1	>128
Enterobacter cloacae			
KPC-2, TEM-1, KLUC-2	512	8	64
Citrobacter freundii			
KPC-2, TEM-1	64	1	64
Pseudomonas aeruginosa			
TEM-1	8	2	4
VEB	>128	64	>2
PER-1	>128	8	>16
β-лактамазы Ambler класса B			
Escherichia coli			
IMP-1	256	64	4
IMP-4	>128	>128	0
NDM	>256	>256	0
Citrobacter freundii			
IMP-4, TEM-1	>128	>128	0
β-лактамазы Ambler класса D			
Escherichia coli			
OXA-2	0,25	0,25	0
OXA-3	0,5	0,12	4
OXA-48	4	<0,008	>512

Продолжение табл. 2

Pseudomonas aeruginosa			
OXA-11	>128	>128	0
OXA-14	>128	>128	0
OXA-15	>128	64	>2
Acinetobacter baumannii			
OXA-40	>128	>128	0
OXA-69	>128	>128	0
OXA-95	128	64	2
β-лактамазы нескольких классов			
Escherichia coli			
CTX-M-15, OXA-1	16	≤0,06	256
KPC-3, VIM-1, TEM-1	>128	4	>32
Klebsiella pneumoniae			
IMP-4, TEM-1	64	1	64
IMP-4, DHA-1	>128	>128	1
Enterobacter cloacae			
AmpC, NDM-1, OXA-1, OXA-9, CTX-M-15, LAP-2	>512	>256	2
KPC-3, TEM-1, OXA-9	1024	8	128
VIM-1, TEM-1	>128	>128	1
Citrobacter freundii			
KPC-2, TEM-1, CMY-2	128	0,5	256
Pseudomonas aeruginosa			
PER-1, OXA-16	>128	32	>4

Цефтазидим-авибактам назначается внутривенно детям с массой тела больше 40 кг в дозе 2000/500 мг каждые 8 часов и детям с массой тела меньше 40 кг по 50/12,5 мг/кг [9]. Продолжительность инфузии составляет 2 часа [55].

Цефтазидим-авибактам был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в США и European Medicines Agency (EMA) в ЕС для лечения нозокомиальной пневмонии [30].

Antoni Torres и соавт. [59] на основании результатов III фазы рандомизированного контролируемого испытания REPROVE (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT01808092) показали, что терапия нозокомиальной пневмонии цефтазидимом/авибактамом не уступает по эффективности лечению меропенемом. Цефтазидим/авибактам является альтернативным антибактериальным препаратом, который можно использовать при эмпирическом выборе антибиотика для лечения нозокомиальной пневмонии. Однако профиль безопасности цефтазидима/авибактама несколько меньше, чем у меропенема [30].

Цефтолозан/тазобактам

Препарат цефтолозан/тазобактам представляет собой сочетание цефтолозана с тазобактамом – ингибитором β-лактамаз, подавляющим активность большинства β-лактамаз классов A и C [40, 61].

Цефтолозан/тазобактам обладает мощной антибактериальной активностью против грамотрицательных бактерий, включая бактерии

Pseudomonas aeruginosa, изоляты *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (extended spectrum beta-lactamase – ESBL) (табл. 3) [12, 20, 23, 36].

Таблица 3

Антибактериальная активность цефтолозана/тазобактама по отношению к клинически значимым бактериальным изолятам [56]

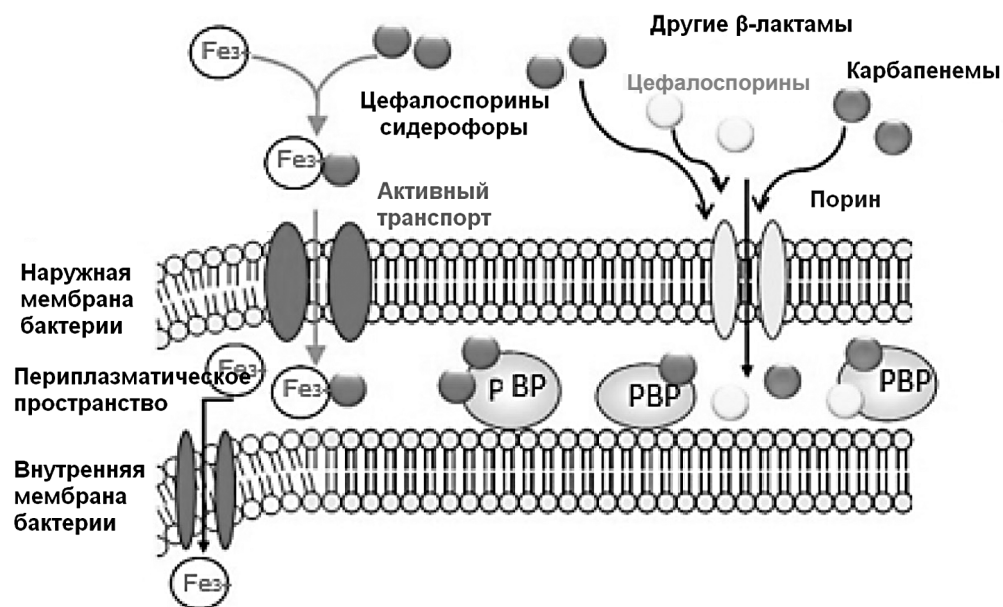
Микроорганизмы	МПК, мкг/мл		
	ранг	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Грамотрицательные бактерии			
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0,5–32	32	32
<i>Acinetobacter calcoaceticus/baumanii complex</i>	0,015–64	16	32
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,25–8	1	4
<i>Citrobacter freundii</i>	0,06–32	0,25	8
<i>Citrobacter koseri</i>	0,06–32	0,25	0,5
<i>Citrobacter spp.</i>	0,06–32	0,25	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,12–32	0,25	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,03–64	0,25	8
<i>Enterobacter spp.</i>	0,03–16	0,25	4
<i>Escherichia coli</i>	0,03–64	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	0,06–64	0,5	4
<i>Hafnia alvei</i>	0,12–8	1	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,03–32	0,25	1
<i>Klebsiella oxytoca</i> (ESBL)	0,12–2	1	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,03–64	0,25	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	0,06–64	4	
<i>Klebsiella spp.</i>	0,12–8	0,25	1
<i>Morganella morganii</i>	0,06–32	0,25	0,5
<i>Pantoea agglomerans</i>	0,12–0,5	0,25	0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,03–32	0,5	0,5
<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL)	0,25–32	1	8
<i>Providencia stuartii</i>	0,06–32	0,5	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,03–64	0,5	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,25–32	1	4
<i>Serratia liquefaciens</i>	0,12–4	0,5	1
<i>Serratia marcescens</i>	0,12–64	0,5	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,5–64	16	32
Грамположительные бактерии			
<i>Enterococcus faecalis</i>	4–64	64	64
<i>Enterococcus faecium</i>	32–64	64	64
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,12–1	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пенициллин-чувствительные)	0,15–32	0,06	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (промежуточной чувствительности к пенициллину)	0,06–16	2	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пенициллин-резистентные)	0,06–32	8	16
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,06–2	0,12	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительные)	0,25–64	16	32
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-резистентные)	32–64	64	64

В то же время грамотрицательные патогены, продуцирующие карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – KPC) или металло-β-лактамазы (metallo-β-lactamases – MBLs), резистентны к действию цефтолозана/тазобактама [63].

John S. Bradley и соавт. [8] в результате клинического исследования (ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT02266706) показали безопасность внутривенного применения цефтолозана/тазобактама у детей (с 7-го дня после рождения до 18-летнего возраста) с инфекциями, вызванными грамотрицательными патогенами. Применение цефтолозана/тазобактама высокоэффективно при лечении нозокомиальной пневмонии [64]. В настоящее время проводится III фаза проспективного, рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового клинического исследования ASPECT-NP (NCT02070757), изучающего безопасность и эффективность лечения пневмонии препаратом Зербакса/ZERBAXA®, содержащим цефтолозан/тазобактам (<https://www.drugdevelopment-technology.com/news/merck-reports-positive-results-aspect-np-study-pneumonia>).

Цефалоспорины сидерофоры

Новые цефалоспориновые антибиотики, молекула которых содержит группу сидерофора, представлены цефидероколом, LCB10-0200. Сидерофоры – это соединения с высокой аффинностью, связывающие



Транспорт цефалоспоринов сидерофоров внутрь патогенной бактерии (модификация) [58]

Примечание: Цефалоспорины сидерофоры, попадая в периплазматическое пространство микробов, высвобождают молекулу цефалоспорина, которая взаимодействует с пенициллин-связывающими протеинами бактериальной стенки, нарушая ее формирование. За пределами периплазматического пространства комплекс цефалоспоринов с сидерофором позволяет β-лактамам проникать в клетку посредством пассивного транспорта. PBP – пенициллин-связывающий протеин.

ионы трехвалентного железа и транспортирующие их в бактериальную клетку. Способность сидерофоров пересекать бактериальную стенку позволяет конъюгатам сидерофоров с антимикробными агентами легко транспортироваться в периплазматическое пространство патогенов, в связи с чем доставка биологически активных веществ в бактерию с использованием сидерофоров получила название стратегии «тройного коня» (см. рисунок) [2, 21, 17, 47, 50].

Цефидерокол

Цефидерокол (Cefiderocol, S-649266) является сидерофором цефалоспорином для парентерального применения [13, 26].

Цефидерокол связывается с протеинами PBP_{1a} , PBP_2 и PBP_3 бактерий, причем PBP_3 является основной мишенью антибиотика [28]. Средний период полувыведения цефидерокола из плазмы составляет от 1,98 до 2,74 часа. Цефидерокол в основном выводится с мочой в неизмененном виде (от 61,5 до 68,4% дозы). Цефидерокол в дозе до 2000 мг хорошо переносится здоровыми субъектами [48].

Цефидерокол обладает спектром антибактериальной активности, аналогичным цефтазидиму. Цефидерокол демонстрирует выраженную бактерицидную активность против ESBL-продуцирующих энтеробактерий, меропенем-резистентных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и *Acinetobacter baumannii* [43, 45]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК₉₀) цефидерокола составляют 0,5 мкг/мл (Северная Америка) и 1 мкг/мл (Европа) для всех изолятов бактерий *Enterobacteriaceae*; 1 мкг/мл (Северная Америка) и 4 мкг/мл (Европа) для меропенем-резистентных изолятов *Enterobacteriaceae*; 0,5 мкг/мл для изолятов *Pseudomonas aeruginosa*; 0,5 мкг/мл (Северная Америка) и 1 мкг/мл (Европа) для меропенем-резистентных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*; 1 мкг/мл для изолятов всех штаммов *Acinetobacter baumannii*, 0,5 мкг/мл (Северная Америка) и 0,25 мкг/мл (Европа) для изолятов *Stenotrophomonas maltophilia*. МПК₉₀ цефидерокола ≤ 4 мкг/мл характерны для 99,9% всех энтеробактерий, 99,9% всех изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, 100% (353/353) меропенем-невосприимчивых изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, 97,6% всех изолятов *Acinetobacter baumannii*, 100% изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* и 93,8% изолятов *Burkholderia cepacia* [22].

Цефидерокол взрослым пациентам вводят внутривенно по 2000 мг каждые 8 часов. Применение цефидерокола у детей не исследовано [43].

Matteo Bassetti и соавт. [6], проанализировав предварительные данные фазы III клинических исследований APEKS-NP (ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT03032380), CREDIBLE-CR (ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT02714595), считают, что цефидерокол является перспективным цефалоспориновым препаратом, который, благодаря наличию широкого спектра антибактериальной активности, в том числе против карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий, MDR-бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, обладает значительным терапевтическим потенциалом, который можно использовать для лечения нозокомиальных пневмоний.

LCB10-0200

Исследование антибактериальной активности *in vitro* и *in vivo* нового цефалоспориона, конъюгированного с сидерофором, LCB10-0200 против клинических изолятов грамотрицательных бактерий показало, что данный препарат демонстрирует наиболее выраженную бактерицидную активность против MDR-бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Препарат LCB10-0200 оказывает более эффективное действие, чем цефтазидим, при лечении системных бактериальных инфекционных заболеваний дыхательных путей и мочевыводящих путей. LCB10-0200 обладает более активным действием, чем цефтазидим, цефепим, азтреонам и меропенем против бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* [39].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении пациентов с нозокомиальной пневмонией выбор антибактериального препарата представляет собой сложную клиническую задачу. В качестве первого антибактериального средства, до определения возбудителя заболевания, при лечении нозокомиальной пневмонии рекомендуют назначение антибиотиков широкого спектра действия, в частности, может быть применен цефтобипрол медокарил. Мы поддерживаем мнение Philippe Montravers и соавт. [34], что при неэффективности антибактериального лечения выбор препарата зависит от причинно-значимого возбудителя нозокомиальной пневмонии. Выбор антибиотика также должен учитывать локальные особенности антибиотикорезистентности патогенов, стадию заболевания и факторы риска, связанные с конкретными патогенами, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и MRSA. При лечении нозокомиальных пневмоний, вызванных MRSA и резистентными к действию пеницилина бактериями *Streptococcus pneumoniae*, препаратом выбора для этиологического лечения из антибиотиков цефалоспоринового ряда можно считать цефтаролин фосамил. При нозокомиальной пневмонии, которая вызвана MDR-грамотрицательными бактериями, предпочтительно назначение у детей комбинации препаратов цефалоспоринов и ингибиторов β-лактамаз (цефтазидима/авибактама и цефтолозана/тазобактама), а у взрослых индивидуумов – цефалоспориона сидерофора (цефидерокола).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Abaturov A.E., Kryuchko T.A. (2017) [Present and future etiological therapy of bacterial pneumonia. 2. Antibacterial therapy of hospital pneumonia]. *Child's health.*, vol. 4 (12), pp. 77–83. doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104231.
2. Abaturov A.E., Kryuchko T.A. (2018) [Drug-limiting the availability of iron ions for pathogenic bacteria (part 1)]. *Child's Health.*, vol. 4 (13), pp. 89–98. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137030.
3. Alm R.A., McLaughlin R.E., Kos V.N. et al. (2014) Analysis of *Staphylococcus aureus* clinical isolates with reduced susceptibility to ceftaroline: an epidemiological and structural perspective. *J Antimicrob Chemother.* Aug; vol. 69(8), pp. 2065–75. doi: 10.1093/jac/dku114.

4. Awad S.S., Rodriguez A.H., Chuang Y.C. et al. (2014) A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* Jul. 1; vol. 59(1), pp. 51–61. doi: 10.1093/cid/ciu219.
5. Bassetti M., Vena A., Croxatto A. et al. (2018) How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* May 29; vol. 7, 212527. doi: 10.7573/dic.212527.
6. Bassetti M., Vena A., Castaldo N. et al. (2018) New antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* Apr., vol. 31(2), pp. 177–186. doi: 10.1097/QCO.0000000000000438.
7. Biek D., Critchley I.A., Riccobene T.A., Thye D.A. (2010) Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother.* Nov, vol. 65, Suppl 4:iv9–16. doi: 10.1093/jac/dkq251.
8. Bradley J.S., Ang J.Y., Arrieta A.C. et al. (2018) Pharmacokinetics and Safety of Single Intravenous Doses of Ceftolozane/Tazobactam in Children with Proven or Suspected Gram-Negative Infection. *Pediatr Infect Dis J.* Nov., vol. 37(11), pp. 1130–1136. doi: 10.1097/INF.00000000000002170.
9. Bradley J.S., Armstrong J., Arrieta A. et al. (2016) Phase I Study Assessing the Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of a Single Dose of Ceftazidime-Avibactam in Hospitalized Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* Sep. 23; vol. 60(10), pp. 6252–9. doi: 10.1128/AAC.00862-16.
10. Burnett Y.J., Echevarria K., Traugott K.A. (2016) Ceftaroline as Salvage Monotherapy for Persistent MRSA Bacteremia. *Ann Pharmacother.* Dec.; vol. 50(12), pp. 1051–1059. doi: 10.1177/1060028016664361.
11. Bush K., Page M.G.P. (2017) What we may expect from novel antibacterial agents in the pipeline with respect to resistance and pharmacodynamic principles. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* Apr., vol. 44(2), pp. 113–132. doi: 10.1007/s10928-017-9506-4.
12. Cho J.C., Fiorenza M.A., Estrada S.J. (2015) Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination. *Pharmacotherapy.* Jul., vol. 35(7), pp. 701–15. doi: 10.1002/phar.1609.
13. Choi J.J., McCarthy M.W. (2018) Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin. *Expert Opin Investig Drugs.* Feb., vol. 27(2), pp. 193–197. doi: 10.1080/13543784.2018.1426745.
14. Corey A., So T.Y. (2017) Current Clinical Trials on the Use of Ceftaroline in the Pediatric Population. *Clin Drug Investig.* Jul., vol. 37(7), pp. 625–634. doi: 10.1007/s40261-017-0523-2.
15. Cosimi R.A., Beik N., Kubiak D.W., Johnson J.A. (2017) Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* May 2, vol. 4(2), ofx084. doi: 10.1093/ofid/ofx084.
16. Denisuk A.J., Garbutt L.A., Golden A.R. et al. (2018) Antimicrobial-resistant pathogens in Canadian ICUs: results of the CANWARD 2007 to 2016 study. *J Antimicrob Chemother.* Nov. 29, doi: 10.1093/jac/dky477.
17. Dhusia K., Bajpai A., Ramteke P.W. (2018) Overcoming antibiotic resistance: Is siderophore Trojan horse conjugation an answer to evolving resistance in microbial pathogens? *J Control Release.* Jan. 10, vol. 269, pp. 63–87. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.11.001.
18. Ehmann D.E., Jahic H., Ross P.L. et al. (2013) Kinetics of avibactam inhibition against Class A, C, and D β -lactamases. *J Biol Chem.* Sep. 27, vol. 288(39), pp. 27960–71. doi: 10.1074/jbc.M113.485979.
19. Falcó V., Burgos J., Almirante B. et al. (2018) Ceftobiprole medocartil for the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother.* Sep; vol. 19(13), pp. 1503–1509. doi: 10.1080/14656566.2018.1516749.
20. Jacobbe D.R., Mikulska M., Viscoli C. (2018) Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Clin Pharmacol.* Dec; vol. 11(12), pp. 1219–1236. doi: 10.1080/17512433.2018.1549487.
21. Górski A., Sloderbach A., Marszall M.P. (2014) Siderophore-drug complexes: potential medicinal applications of the 'Trojan horse' strategy. *Trends Pharmacol Sci.* Sep; vol. 35(9), pp. 442–9. doi: 10.1016/j.tips.2014.06.007.
22. Hackel M.A., Tsuji M., Yamano Y. et al. (2017) In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem-Nonsusceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother.* Aug 24; vol. 61(9). pii: e00093-17. doi: 10.1128/AAC.00093-17.
23. Haidar G., Philips N.J., Shields R.K. et al. (2017) Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin Infect Dis.* Jul 1; vol. 65(1), pp. 110–120. doi: 10.1093/cid/cix182.
24. Harrison E.M., Ba X., Blane B. et al. (2016) PBP2a substitutions linked to ceftaroline resistance in MRSA isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* Jan; vol. 71(1), pp. 268–9. doi: 10.1093/jac/dkv317.
25. Horn K.S., Danziger L.H., Rodvold K.A., Glowacki R.C. (2017) Pharmacokinetic drug evaluation of ceftobiprole for the treatment of MRSA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* Apr; vol. 13(4), pp. 463–472. doi: 10.1080/17425255.2017.1303481.
26. Huttner A. Cefiderocol in context. *Lancet Infect Dis.* 2018 Dec; vol. 18(12), pp. 1290–1291. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30615-7.

27. Ishikawa T., Matsunaga N., Tawada H. et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. *Bioorg Med Chem*. 2003 May 29; vol. 11(11), pp. 2427–37. doi: 10.1016/S0968-0896(03)00126-3.
28. Ito A., Sato T., Ota M. et al. (2017) In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. Dec 21; vol. 62(1). pii: e01454-17. doi: 10.1128/AAC.01454-17.
29. Jean S.S., Lee N.Y., Tang H.J. et al. (2018) Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Taiwan Aspects. *Front Microbiol*. Nov 27; vol. 9:2888. doi: 10.3389/fmicb.2018.02888.
30. Kalil A.C., Klompas M. (2018) Ceftazidime-avibactam versus meropenem for the treatment of nosocomial pneumonia. *Lancet Infect Dis*. Mar; vol. 18(3), pp. 229–231. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30748-X.
31. Lagacé-Wiens P.R., Rubinstein E. (2013) Pharmacokinetic and pharmacodynamics evaluation of ceftobiprole medocartil for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Jun; vol. 9(6), pp. 789–99. doi: 10.1517/17425255.2013.788150.
32. Liapikou A., Cillóniz C., Torres A. (2015) Ceftobiprole for the treatment of pneumonia: a European perspective. *Drug Des Devel Ther*. Aug 18; vol. 9, pp. 4565–72. doi: 10.2147/DDDT.S56616.
33. Long S.W., Olsen R.J., Mehta S.C. et al. (2014) PBP2a mutations causing high-level Ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov; vol. 58(11), pp. 6668–74. doi: 10.1128/AAC.03622-14.
34. Montravers P., Harpan A., Guivarch E. et al. (2016) Current and Future Considerations for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Adv Ther*. Feb; vol. 33(2), pp. 151–66. doi: 10.1007/s12325-016-0293-x.
35. Muller A.E., Punt N., Engelhardt M. et al. (2018) Pharmacokinetics and Target Attainment of Ceftobiprole in Asian and Non-Asian Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. Sep; vol. 7(7), pp. 781–787. doi: 10.1002/cpdd.465.
36. Natesan S., Pai M.P., Lodise T.P. (2017) Determination of alternative ceftolozane/tazobactam dosing regimens for patients with infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with MIC values between 4 and 32 mg. *L J Antimicrob Chemother*. Oct 1; vol. 72(10), pp. 2813–2816. doi: 10.1093/jac/dkx221.
37. Nguyen L., Garcia J., Gruenberg K. (2018) MacDougall Multidrug-Resistant *Pseudomonas* Infections: Hard to Treat, But Hope on the Horizon? *Curr Infect Dis Rep*. Jun 6; vol. 20(8), pp. 23. doi: 10.1007/s11908-018-0629-6.
38. Nichols W.W., Newell P., Critchley I.A. et al. (2018) Avibactam Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets. *Antimicrob Agents Chemother*. May 25; vol. 62(6). pii: e02446-17. doi: 10.1128/AAC.02446-17.
39. Oh S.H., Park H.S., Kim H.S. et al. (2017) Antimicrobial activities of LCB10-0200, a novel siderophore cephalosporin, against the clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and other pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. Dec; vol. 50(6), pp. 700–706. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.001.
40. Papp-Wallace K.M., Bonomo R.A. (2016) New β -Lactamase Inhibitors in the Clinic. *Infect Dis Clin North Am*. Jun; vol. 30(2), pp. 441–464. doi: 10.1016/j.idc.2016.02.007.
41. Pfaller M.A., Mendes R.E., Castanheira M. et al. (2017) Ceftaroline Activity Tested Against Bacterial Isolates Causing Community-acquired Respiratory Tract Infections and Skin and Skin Structure Infections in Pediatric Patients From United States Hospitals: 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J*. May, vol. 36(5), pp. 486–491. doi: 10.1097/INF.0000000000001477.
42. Pfaller M.A., Mendes R.E., Duncan L.R. et al. (2018) In Vitro Activities of Ceftaroline and Comparators against *Streptococcus pneumoniae* Isolates from U.S. Hospitals: Results from Seven Years of the AWARE Surveillance Program (2010 to 2016). *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 25; vol. 62(2). pii: e01555-17. doi: 10.1128/AAC.01555-17.
43. Portsmouth S., van Veenhuizen D., Echols R. et al. (2018) Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. Dec; vol. 18(12), pp. 1319–1328. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1.
44. Rodriguez B.A., Giroto J.E., Nicolau D.P. (2018) Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Novel Therapy for Multidrug Resistant Gram Negative Infections in Children. *Curr Pediatr Rev*; vol. 14(2), pp. 97–109. doi: 10.2174/1573396314666180308150908.
45. Rodríguez-Baño J., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I., Pascual A. (2018) Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. Feb 14; vol. 31(2). pii: e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
46. Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M. et al. (2018) Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *Int J Infect Dis*. Dec; vol. 77, pp. 82–86. doi: 10.1016/j.ijid.2018.10.004.
47. Saha M., Sarkar S., Sarkar B. et al. (2016) Microbial siderophores and their potential applications: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*. Mar; vol. 23(5), pp. 3984–99. doi: 10.1007/s11356-015-4294-0.

48. Saisho Y., Katsube T., White S. et al. (2018) Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacteria, in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* Feb 23; vol. 62(3). pii: e02163-17. doi: 10.1128/AAC.02163-17.
49. Santerre Henriksen A., Smart J.I., Hamed K. (2018) Susceptibility to ceftobiprole of respiratory-tract pathogens collected in the United Kingdom and Ireland during 2014–2015. *Infect Drug Resist.* Aug 28; vol. 11, pp. 1309–1320. doi: 10.2147/IDR.S176369.
50. Schalk I.J. (2018) Siderophore-antibiotic conjugates: exploiting iron uptake to deliver drugs into bacteria. *Clin Microbiol Infect.* Aug; vol. 24(8), pp. 801–802. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.037.
51. Scheeren T.W. (2015) Ceftobiprole medocaril in the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Future Microbiol.*; vol. 10(12), pp. 1913–28. doi: 10.2217/fmb.15.115.
52. Sharma R., Francois D., Hammerschlag M.R. (2017) New Antimicrobial Agents for the Treatment of Staphylococcal Infections in Children. *Pediatr Clin North Am.* Dec; vol. 64(6), pp. 1369–1387. doi: 10.1016/j.pcl.2017.08.005.
53. Sotgiu G., Aliberti S., Gramegna A. et al. (2018) Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* Oct 23; vol. 19(1), pp. 205. doi: 10.1186/s12931-018-0905-x
54. Stewart A., Harris P., Henderson A., Paterson D. (2018) Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* Oct 24; vol. 62(11). pii: e01195-18. doi: 10.1128/AAC.01195-18.
55. Sy S.K.B., Zhuang L., Sy S., Derendorf H. (2018) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ceftazidime-Avibactam Combination: A Model-Informed Strategy for its Clinical Development. *Clin Pharmacokinet.* Aug 11. doi: 10.1007/s40262-018-0705-y.
56. Tamma S.M., Hsu A.J., Tamma P.D. (2016) Prescribing Ceftolozane/Tazobactam for Pediatric Patients: Current Status and Future Implications. *Paediatr Drugs.* Feb; vol. 18(1), pp. 1–11. doi: 10.1007/s40272-015-0157-x.
57. Tehrani K.H.M.E., Martin N.I. (2018) β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: an update. *Medchemcomm.* Aug 17; vol. 9(9), pp. 1439–1456. doi: 10.1039/c8md00342d.
58. Tillotson G.S. (2016) Trojan Horse Antibiotics-A Novel Way to Circumvent Gram-Negative Bacterial Resistance? *Infect Dis (Auckl).* Oct 11; vol. 9, pp. 45–52. DOI: 10.4137/IDRT.S31567.
59. Torres A., Zhong N., Pacht J. et al. (2018) Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* Mar; vol. 18(3), pp. 285–295. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8.
60. Torres A., Mouton J.W., Pea F. et al. (2016) Pharmacokinetics and Dosing of Ceftobiprole Medocaril for the Treatment of Hospital- and Community-Acquired Pneumonia in Different Patient Populations. *Clin Pharmacokinet.* Dec; vol. 55(12), pp. 1507–1520. DOI: 10.1007/s40262-016-0418-z.
61. van Duin D., Bonomo R.A. (2016) Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis.* Jul 15; vol. 63(2), pp. 234–41. doi: 10.1093/cid/ciw243.
62. White B.P., Barber K.E., Stover K.R. et al. (2017) Ceftaroline for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Health Syst Pharm.* Feb 15; vol. 74(4), pp. 201–208. doi: 10.2146/ajhp160006.
63. Wright H., Bonomo R.A., Paterson D.L. (2017) New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect.* Oct; vol. 23(10), pp. 704–712. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.001.
64. Xiao A.J., Miller B.W., Huntington J.A., Nicolau D.P. (2016) Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* Jan; vol. 56(1), pp. 56–66. doi: 10.1002/jcph.566.
65. Yim J., Molloy L.M., Newland J.G. et al. (2017) Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application. *Infect Dis Ther.* Mar; vol. 6(1), pp. 57–67. doi: 10.1007/s40121-016-0144-8.
66. Zasowski E.J., Rybak J.M., Rybak M.J. (2015) The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. *Pharmacotherapy.* Aug; 35(8):755-70. doi: 10.1002/phar.1622.
67. Zervosen A., Zapun A., Frère J.M. (2013) Inhibition of *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2x and Actinomadura R39 DD-peptidase activities by ceftaroline. *Antimicrob Agents Chemother.* Jan; vol. 57(1), pp. 661–3. doi: 10.1128/AAC.01593-12.
68. Zlatian O., Balasoiu A.T., Balasoiu M. et al. (2018) Antimicrobial resistance in bacterial pathogens among hospitalised patients with severe invasive infections. *Exp Ther Med.* Dec; vol. 16(6), pp. 4499–4510. doi: 10.3892/etm.2018.6737.